ÜBER DIE WIRKUNG TOTER TUBERKELBACILLEN

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM

VON

Dr. P. VON BAUMGARTEN

o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie,
Vorstand des pathologischen Instituts zu Tübingen

DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT IN TÜBINGEN

VORGELEGT VON

ACAD. MED. BAT. BIBL.

BERNHARD KLETT
Medizinalpraktikant aus Stuttgart.

TÜBINGEN 1912

SONDERDRUCK
aus „Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen Bd. VIII, p. 129-145.
Verlag von S. Hirzel in Leipzig
1912.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Tübingen.

Referent: **Professor Dr. P. von Baumgarten.**

Juni 1912.

Fürstlich priv. Hofbuchdruckerei (F. Mitzlaff) in Rudolstadt.

Literaturübersicht.

Die Wirkung toter T.-B.* ist wiederholt untersucht worden, ohne dafs man zu übereinstimmenden Resultaten gekommen wäre.

Maffucci[1] benutzte zu seinen Versuchen Kulturen von Säugetier-T.-B. von 6, 3, 2 und 1 Monat, die bei 65-70° C. während 1 oder 2 Stunden einmal oder zu wiederholten Malen sterilisiert worden waren, ferner 1 Jahr alte Kulturen ohne jede Behandlung, die Meerschweinchen subcutan injiziert wurden. Er kommt zu dem Ergebnis, dafs vom T.-B. eine toxische Substanz gebildet wird, die erst nach längerer Zeit wirkt, dem oben erwähnten Sterilisationsverfahren widersteht und Marasmus der Tiere verursacht. Diese starben nach 14 Tagen bis 5 Monaten. An der Injektionsstelle fand sich ein Abszefs, in den Lungen Hyperämie und katarrhalische Entzündung; die Milz war in den meisten Fällen atrophisch.

Kostjurine und Kransky[2] verwandten wässerige Extrakte aus sterilisiertem tuberkulösem Material. Nach Injektion grofser Dosen starben die Kaninchen bald darauf im Collaps. Nach wiederholter Injektion kleinerer Dosen trat Marasmus und nach 8-10 Tagen der Tod ein.

R. Koch[3] fand, dafs subcutane Injektion von abgetöteten Reinkulturen von T.-B., nachdem sie verrieben und in Wasser aufgeschwemmt sind, bei gesunden Meerschweinchen lediglich eine lokale Eiterung hervorruft. Tuberkulöse Meerschweinchen dagegen werden je nach der angewandten Dosis in 6-48 Stunden getötet. Die Abtötung wurde bewirkt durch Sterilisation durch niedrige Temperaturen von längerer Dauer oder durch Siedehitze oder gewisse Chemikalien.

Wyssokowicz[4] erhielt bei Ratten durch subcutane Injektion von toten T.-B. Abszesse mit gut färbbaren T.-B., durch intraperitoneale Injektion nach 1 Monat auf der Leber kleine Knoten mit eiterartigem Inhalt und Bacillen; in der Leber waren leicht färbbare T.-B. verstreut zwischen epithelioiden und Riesenzellen zu finden.

---

*) Für Tuberkelbacillus und Tuberkelbacillen werde ich im folgenden die Abkürzung T.-B. anwenden.

Prudden und Hodenpyl[5] verwandten T.-B., die $1^1/_2$-4 Stunden durch strömenden Dampf abgetötet und nachher durch Filtrieren ihrer Stoffwechselprodukte beraubt worden waren. Die so behandelten Bacillen verursachten bei subcutaner Injektion kleine, bacillenhaltige Abszesse, bei intrapleuraler und intraperitonealer Injektion Knötchen, die im Zentrum Eiterzellen, Detritus und Bacillen enthielten, am Rande dagegen aus Bindegewebe und Riesenzellen zusammengesetzt waren; nirgends fanden sich verkäste Partien. Nach intravenöser Injektion der Bacillen magerten die Tiere ab; in Lungen, Leber und Milz fanden sich zahlreiche Knötchen, aus Epithelioid- und Riesenzellen, Leukocyten und T.-B. zusammengesetzt. Niemals zeigte sich auch in diesen Fällen Verkäsung. Nach Ansicht der Verff. wird diese nur durch die Stoffwechselprodukte der lebenden Bacillen zustande gebracht.

Straus und Gamaleia[6] benutzten Aufschwemmungen von Glyzerinagarkulturen in destilliertem Wasser, die während 10 Minuten im Autoklaven bei 115° abgetötet worden waren. Die Aufschwemmungen wurden so hergestellt, dafs in 1 ccm Emulsion 0,01 bezw. 0,0005 bezw. 0,00005 g trockene Bacillen enthalten waren. Nach intravenöser Injektion von $^1/_2$ bis mehreren ccm der dichten Aufschwemmung magerten die Kaninchen ab und gingen 3 Wochen bis 1 Monat nach der Injektion ein. In den Lungen fanden sich miliare Knötchen, bisweilen in enormer Zahl, aus epithelioiden und „embryonalen“ Zellen mit gut färbbaren T.-B. bestehend. Milz und Leber waren ohne Befund. Nach wiederholter Injektion von dünnen Aufschwemmungen magerten die Tiere auch ab, starben aber ohne anatomischen Befund. Bei Anwendung noch schwächerer Dosen erholten sich die Tiere wieder oder boten überhaupt keine Symptome dar. Derartig behandelte Tiere vertrugen dann auch Dosen von toten T.-B., die sonst tödlich wirkten. Nach intraperitonealer Injektion waren die Veränderungen im wesentlichen die gleichen; nur fanden sich in einzelnen Fällen in der Bauchhöhle zahlreiche Knötchen mit eiterähnlichem Inhalt. Auch im Zentrum verkäste Tuberkel wurden nach intraperitonealer Injektion beobachtet. Die Verff. erklären das Ausbleiben der Verkäsung in den nach intravenöser Injektion entstandenen Knötchen durch den zu raschen Tod der Tiere. Nach subcutaner Injektion entwickelte sich ein Abszefs. Nach Ansicht der Verff. rufen tote T.-B. Veränderungen hervor, die den durch lebende Bacillen hervorgerufenen ähnlich sind. Die Wirkung beruht auf einer in den Bacillenkadavern enthaltenen toxischen Substanz. Der Hauptunterschied zwischen der Wirkung toter und lebender Bacillen besteht darin, dafs erstere nur lokale Knötchen hervorrufen, die sich nicht vervielfältigen, wie die echten Tuberkel.

Grancher und Ledoux-Lebard[7] bezeichneten die durch abgetötete T.-B. hervorzurufenden Veränderungen nicht als wirkliche Tuberkulose,

auch nicht als Pseudotuberkulose, sondern als Nekrotuberkulose. Diese „Nekrotuberkulose“ unterscheidet sich von der wirklichen Tuberkulose nur dadurch, dafs ihre Produkte nicht übertragbar sind. Der tote T.-B. wirkt als ein Fremdkörper von spezifischen Eigenschaften infolge des Verhaltens seiner Proteïne; die injizierte Menge ist dabei von gröfster Bedeutung.

Fokker[8] benutzte eine wässerige Emulsion einer $^3/_4$ Stunden auf 125° C. erhitzten T.-B.-Kultur. Nach intravenöser Injektion derselben fand er in der Milz eines Kaninchens nach 1 Monat ca. 40 Granulationen, die zum Teil T.-B. enthielten. In den Lungen und der Leber fanden sich einige Knötchen ohne Bacillen. Wurde eine gröfsere Menge injiziert, so ging das Gewicht der Tiere herunter und in den Lungen traten dann zahlreiche Knötchen mit Riesenzellen und T.-B. auf. Von Verkäsung der Knötchen ist nichts erwähnt.

Vissmann[9] kommt nach seinen Experimenten zu dem Schlufs, dafs der tote T.-B. als ein stark reizender Fremdkörper auf den tierischen Organismus wirkt. Subcutan injiziert verursacht er einen Abszefs, intravenös übt er einen starken Reiz auf die Bindegewebselemente der Alveolenwände und der Gefäfswände in den Lungen aus, im weiteren Verlauf auch auf die entspreehenden Elemente der Leber, jedoch in geringerem Grade. In den ersten Wochen nach der Injektion sind die Veränderungen von jungen Tuberkeln nicht zu unterscheiden. In diesem frühen Stadium sind auch T.-B. nachzuweisen. Die Knötchen zeigen aber in späteren Stadien keine Neigung, im Zentrum zu verkäsen, sondern an Stelle der Zellen bildet sich ein faseriges Gewebe. Verf. benutzte bei seinen Versuchen Kulturen von T.-B., die zunächst 5 Minuten in destilliertem Wasser gekocht, am nächsten Tag $2^1/_2$ Stunden auf 100° C. erhitzt wurden.

Abel[10] studierte die Wirkung von abgetöteten T.-B. auf Kaninchenlungen bei Injektion in die Trachea. Es fanden sich zahlreiche Verdichtungsherde in den Lungen, die durch Rundzellenmassen gebildet wurden. Die Zellenhaufen verfielen allmählich der Nekrose und wurden resorbiert; ebenso die Bacillen. Schliefslich blieb nur noch eine Narbe zurück. Die verwendeten Bacillen waren wiederholt stundenlang gekocht worden.

Kostenitsch[11] injizierte T.-B., die durch halbstündiges Erhitzen im Autoklaven bei 115° C. abgetötet waren, in die vordere Kammer und in die Venen. Er erzielte Veränderungen, die sich nach seiner Ansicht von den durch lebende Bacillen hervorgerufenen der histologischen Zusammensetzung nach nicht unterschieden; jedoch sah er bei den durch tote Bacillen erzeugten Knötchen niemals wirkliche Verkäsung auftreten. Die Injektion toter T.-B. kann nach kurzer Zeit den Tod der Tiere unter beträchtlicher Abmagerung zur Folge haben.

Masur[12] injizierte intravenös bei Kaninchen eine Aufschwemmung

von T.-B., die in verschiedenen Flüssigkeiten gewaschen und dann 5 Minuten im Autoklaven bei 115° sterilisiert worden war, und zwar in Mengen von 0,5-2 ccm. Die Tiere, die keinen Marasmus zeigten, wurden nach 14-75 Tagen getötet. In den Lungen fanden sich Knötchen aus Zellen von epithelioidem Charakter, denen bisweilen Riesenzellen hinzugesellt waren. Verkäsung trat nie auf, dagegen entwickelte sich bei allen Tieren eine interstitielle Pneumonie, sehr oft Bronchitis. T.-B. waren in den Lungenknötchen nachweisbar, in anderen Organen nicht. In diesen fehlten auch knötchenförmige Bildungen, nur in der Leber fanden sich bei 2 Tieren kleine Anhäufungen von Rundzellen; die Nieren zeigten indifferente entzündliche Veränderungen.

Babes und Proca[13] kamen zu folgendem Ergebnis: Subcutane Injektion von toten T.-B. verursacht bei Kaninchen einen Abszefs. Diese lokalen Veränderungen heilen unter dem Einflufs von wiederholter Injektion von toten Bacillen. Unter dem Einflufs des Tuberkulins können die toten Bacillen aus den lokalen Herden in die Zirkulation gelangen und, besonders in Lunge und Leber, tuberkelartige Knötchen hervorbringen. Nach Injektion gröfserer Mengen von toten Bacillen tritt öfters der Tod ein unter Erscheinungen von Lungenhyperämie ohne anderweitige Veränderungen.

Auché und Hobbs[14] injizierten Bacillen der menschlichen und der Geflügeltuberkulose, die durch Erhitzen auf 120-125° während 20 Minuten abgetötet waren, intraperitoneal. Es fanden sich Knötchen auf der Leber und dem Mesenterium, die nach Ansicht der Verff. den durch lebende Bacillen hervorgerufenen der histologischen Zusammensetzung nach gleich waren, aber nicht verkästen.

Kelber[15] benutzte zu seinen Versuchen eine Emulsion von T.-B., die wiederholt längere Zeit auf 100° C. erhitzt worden war. Davon wurden 2-3 Pravazspritzen intravenös injiziert. Es fanden sich in den Lungen Knötchen, die nie verkästen. Riesenzellen zeigten sich erst vom 13. Tag an Marasmus trat bei keinem Tier ein. Die Knötchen waren zwar den durch lebende Bacillen hervorgerufenen der histologischen Struktur nach ähnlich, aber es fehlte die für echte Tuberkel charakteristische scharfe Abgrenzung nach aufsen. Verf. hält wie sein Lehrer Baumgarten die Veränderungen für eine Knötchenkrankheit indifferenter Natur, wie sie auch durch verschiedene andere organische Fremdkörper erzeugt werden kann.

Baumgarten[16] betont in einem Zusatz zu der Arbeit von Kelber, dafs nach seiner Auffassung die histologische Wirksamkeit der toten T.-B. nicht auf einem spezifischen Bakterienproteïn beruhe, sondern der Ausdruck einer bestimmten chemischen Reizwirkung sei, die auch anderen organischen Fremdkörpern, z. B. Insektenhärchen, zukomme. Die Wirkung der toten T.-B. habe nichts für Tuberkulose Charakteristisches.

Rosa[17] injizierte sterilisierte käsige Massen intravenös bei Kaninchen. Der Befund war negativ.

Sternberg[18] injizierte Kulturen, die 20 Minuten bis $^1/_2$ Stunde lang in strömendem Dampf sterilisiert waren, Kaninchen intravenös. Diese gingen bei Injektion gröfserer Mengen von dicken Aufschwemmungen nach 4-22 Tagen zugrunde, ebenso Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion in 17-42 Tagen. Bei den intravenös infizierten Tieren fanden sich in den Lungen zahlreiche Knötchen von tuberkelähnlichem Bau mit Langhansschen Riesenzellen. Blieben die Tiere längere Zeit am Leben, so zeigten die Knötchen zentral typische Verkäsung. Diese Knötchen entwickelten sich teils innerhalb, teils in der nächsten Umgebung der Lungenarterien. Die elastischen Fasern in den von den Knötchen umfafsten Gewebsbezirken gingen kurze Zeit nach der Injektion zugrunde. In den Knötchen waren gut färbbare Bacillen enthalten und meist in Riesenzellen oder epithelioide Zellen eingeschlossen. In vielen Fällen zeigten auch Leber und Milz Knötchen von tuberkelähnlichem Bau. Bei Verwendung dünner Aufschwemmungen gingen die Tiere nach längerer Zeit an Marasmus ein. In den Lungen fanden sich dann nur spärliche miliare Knötchen ohne Verkäsung. Sternberg kommt zu dem Resultat, dafs tote T.-B. die gleichen Veränderungen hervorrufen können wie lebende. Ein Unterschied bestehe aber in der Ausbreitung des Prozesses und darin, dafs das durch tote T.-B. hervorgerufene Krankheitsbild von der Menge der injizierten Bacillen abhänge, womit Sternberg auch die in bezug auf die Erscheinungen der Verkäsung und des Marasmus einander widersprechenden Resultate verschiedener Forscher erklären will.

Engelhardt[19], der bei seinen Versuchen eine Bacillenaufschwemmung benutzte, die in 1 ccm 0,01 mg Kultur enthielt und 2 Stunden auf 100° C. erhitzt war, sah in keinem Fall Verkäsung der gebildeten Knötchen eintreten. Die Menge des intravenös eingespritzten Materials schwankte zwischen 0,01 und 0,025 mg Kultur, die in der 100fachen Menge Flüssigkeit suspendiert war. Es fanden sich in den Lungen miliare Knötchen, die aus den gleichen zelligen Elementen zusammengesetzt waren, wie die echten Tuberkel. T.-B. liefsen sich noch nach 3 Monaten in den Knötchen nachweisen. In anderen Organen liefsen sich keine histologischen Veränderungen nachweisen. Nach 4 Monaten schien die Rückbildung der Tuberkel ihr Ende erreicht zu haben, da nur noch bacillenfreie, lymphoide Knötchen nachzuweisen waren.

Krompecher[20] gibt an, daß abgetötete T.-B., im Falle sie virulent waren, auch verkäsende Knötchen hervorrufen können und bezeichnet die durch tote Bacillen bewirkte Knötchenkrankheit, entgegen der Infektionstuberkulose, als Intoxikationstuberkulose.

Siegenbeek van Heukelom[21] kam zu folgenden Ergebnissen: Grofse

einmalige Dosen (50 mg) von abgetöteten, intravenös eingespritzten T.-B. hatten den Tod der Tiere zur Folge, ebenso wiederholte Injektionen von kleinen Dosen (6mal 5 mg). Bei noch kleineren Dosen blieben die Tiere am Leben. Stets fanden sich in den Lungen Tuberkel mit Epithelioid-, Riesenzellen und Verkäsung, daneben ein pneumonischer Prozefs. In der Leber zeigten sich weniger zahlreiche Knötchen mit Riesenzellen und Degeneration des Parenchyms. Nach 1 Jahre waren zwar noch anatomische Veränderungen vorhanden, aber keine spezifisch tuberkulösen. Marasmus trat nie auf. Bei den Versuchen wurden Kulturen benutzt, die während 2mal 24 Stunden durch Formalindämpfe sterilisiert waren.

Daels[22] injizierte abgetötete T.-B. in die Carotis von Kaninchen und sah darauf tuberkulöse Bildungen auf der Iris mit Verkäsung, Riesen- und Epithelioidzellen sich entwickeln.

Noessske[23] machte an sich selbst intracutane Injektionen von toten T.-B. Nach 3mal 24 Stunden hatten sich epithelioide Herde mit Riesenzellen entwickelt ohne Verkäsung. Nach 8 Tagen hatte sich ein Abszefs gebildet. Von der epithelioiden Neubildung war wenig mehr zu sehen, die Tuberkel waren zum gröfseren Teil dem Vereiterungsprozefs anheimgefallen.

Schrumpf[42] kommt auf Grund einer subcutanen Einspritzung von T.-B., die mit Zucker abgetötet waren, bei einem Patienten, der an chronischer Lungentuberkulose litt, zu dem Schlufs, dafs tote T.-B. Veränderungen der Gewebe hervorrufen können, die von einer echten Tuberkulose histologisch nicht zu unterscheiden seien (tuberkulöses Granulationsgewebe, Verkäsung, Riesenzellen). Diese „Pseudotuberkulose“ ist aber als durchaus gutartig anzusehen. Injektion von toten T.-B. ruft, auch bei Tieren, nicht jedesmal Pseudotuberkulose hervor, am ehesten bei intravenöser und intraperitonealer Injektion. Knötchenbildung scheint nur dann aufzutreten, wenn die rasche Resorption der Bacillenleiber verhindert wird. Vielleicht kommt auch die Art, wie die Bacillen abgetötet werden, in Betracht.

Marmorek[25] weist darauf hin, dafs für die Resorption der abgetöteten Bacillen von Belang ist: Die Feinheit der Emulsion und das Alter der Bacillen. Bei subcutaner Injektion einer kleinen Quantität von alten Bacillen entstand auch bei feinster Verreibung ein Abszefs, während bei Injektion von jungen Bacillen, die weniger fein verrieben waren, kein Abszefs auftrat.

Eigene Versuche.

Es wurden 3 Monate alte Glyzerin-Agarkulturen vom typus humanus und typus bovinus verwandt. Als Versuchstiere zur Prüfung der Wirksamkeit abgetöteter T.-B. dienten ausschliefslich Kaninchen.

Die Virulenz der Kulturen wurde festgestellt für die Bacillen vom

typus humanus bei Meerschweinchen durch Injektion von 4 ccm der Emulsion (8 mg Kulturmasse) subcutan und 1 ccm (2 mg Kulturmasse) intraperitoneal, für die Bacillen vom typus bovinus bei Kaninchen durch Injektion von 1 ccm der Emulsion (2 mg Kulturmasse) subcutan.

Die Sektion der in obiger Weise geimpften und 8 Wochen nach der Injektion getöteten Meerschweinchen ergab folgenden Befund: pfennigstückgrofser käsiger Abszefs an der Injektionsstelle, Axillar- und Inguinaldrüsen stark vergröfsert, zum Teil verkäst. In der Milz miliare, verkäste Knötchen. Bei der Sektion der in obiger Weise geimpften und $9^1/_2$ Wochen nach der Injektion getöteten Kaninchen fand sich an der Injektionsstelle ein markstückgrofser käsiger Abszefs; Axillar- und Inguinaldrüsen tuberkulös. Die Lungen waren übersät mit älteren und frischen Knötchen. Die ersteren fühlten sich derb an und zeigten Verkäsung.

Die Bacillenemulsion wurde in der Weise hergestellt, dafs die Kulturmasse mit einer sterilen Platinöse von dem Agar abgenommen und im Achatmörser mit etwas steriler physiologischer Kochsalzlösung verrieben wurde. Dann wurde noch so viel physiologische Kochsalzlösung zugesetzt, dafs in 1 ccm Emulsion 2 mg Kulturmasse enthalten waren. (Bei der für Kaninchen 1 und 2 benutzten Emulsion kam auf den ccm Emulsion nur 1 mg Kulturmasse.)

Zur Abtötung der T.-B. wurde die Emulsion 1 Stunde auf 60° C. erhitzt (nach Forster). Es sollte durch diesen möglichst schonenden Modus der Abtötung eine zu starke Alteration der Bacillensubstanz vermieden werden, um ihre chemische Leistungsfähigkeit auf die Gewebe möglichst unverändert hervortreten zu lassen. Den früheren Versuchen von Kelber u. a., bei welchen niemals das Auftreten einer Verkäsung in den Knötchen beobachtet wurde, konnte der Einwand gemacht werden, dafs die Bacillensubstanz durch die langdauernde intensive Erhitzung in ihrer chemischen Wirksamkeit depotenziert war.

Um sicher zu sein, dafs die auf obige Weise behandelten Bacillen tot waren, erhielten Meerschweinchen 8 ccm von der Emulsion mit Bacillen vom typus bovinus bezw. 5 ccm von der Emulsion mit Bacillen vom typus humanus subcutan injiziert. Die Sektion der Tiere ergab außer einer bindegewebigen Narbe an der Injektionsstelle und einer geringen Drüsenschwellung weder makroskopisch noch mikroskopisch pathologische Veränderungen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Emulsion fanden sich keine anderen Bakterien aufser den T.-B. Die T.-B. lagen teils einzeln oder in Reihen, teils in Häufchen von 5-6 Bakterien. In der bei den Kaninchen 6, 7, 8, 9 verwandten Emulsion waren auch etwas gröfsere Häufchen von ca. 20-30 Bakterien vorhanden.

Die Injektion der abgetöteten Kulturbacillen wurde im allgemeinen an der Ohrvene der Versuchstiere (Kaninchen) ausgeführt, nur in einem Fall (Kaninchen 5) an der Vena jugularis.

Bei den mit T.-B. vom typus humanus intravenös injizierten Kaninchen wurden aufserdem noch 2 ccm subcutan am Rücken injiziert.

Die Versuchstiere wurden regelmäfsig gewogen; bei sämtlichen war, wie ich im Voraus bemerken will, eine Gewichtszunahme festzustellen.

Marasmus oder spontaner Tod trat nie ein.

Von den Lungen der durch Chloroform getöteten Versuchstiere wurden kleine zerquetschte Stückchen Meerschweinchen unter die Haut gebracht, die Hautwunde nachher vernäht. Die Sektion dieser Tiere ergab keinerlei pathologische Veränderungen, aufser dafs sich an Stelle des eingebrachten Stückchens eine bindegewebige derbe Narbe fand.

Beschreibung der Befunde bei den mit typus humanus injizierten Versuchstieren.

Kaninchen 8. Injektion von 5 ccm (10 mg) der Bacillenemulsion intravenös und 2 ccm (4 mg) derselben subcutan.

Sektion 11 Tage nach der Injektion.

An der Stelle der subcutanen Injektion findet sich ein umschriebener, etwa pfennigstückgrofser Abszefs. Die regionären Lymphdrüsen sind nicht vergröfsert und zeigen auf der Schnittfläche keine pathologischen Veränderungen. Beide Lungen, besonders die linke, sind übersät mit grauweifsen, derben, auf der Schnittfläche etwas prominierenden Knötchen, die zum Teil die Gröfse eines Stecknadelkopfs erreichen. Die Bronchial- und Mediastinaldrüsen sind nicht vergröfsert.

In den andern Organen finden sich makroskopisch keine Veränderungen.

Mikroskopischer Befund: Auf Schnitten durch die Lunge finden sich, im normalen Parenchym verstreut, Herde, in denen die Alveolen mit Zellen ausgefüllt und die Wände derselben zellig infiltriert sind. Diese Herde liegen zum Teil in der Umgebung gröfserer oder kleinerer Blutgefäfse und Bronchien, teils aber auch ohne bestimmte Ordnung mitten im Lungengewebe. Die an diese Herde angrenzenden Alveolen enthalten desquamierte Alveolarepithelien und mononukleäre, sowie auch einzelne polynukleäre Leukocyten und rote Blutkörperchen. In den Herden selbst ist die Alveolarstruktur teilweise noch wohl zu erkennen, teilweise aber durch Konfluieren der intra- und interalveolären Zellansammlungen aufgehoben.

Bei der Anwendung der Elastinfärbung zeigen die elastischen Fasern in der Umgebung der Knötchen ein normales Verhalten. In diesen selbst splittern sie sich in den peripheren Teilen auf, werden dünner, lassen sich weniger gut färben und verschwinden im Zentrum der Knötchen vollständig.

Was die Form und Beschaffenheit der die Herde zusammensetzenden Zellen anbelangt, so bestehen diese ganz vorwiegend aus Epithelioidzellen,

welche dicht aneinander gelagert sind und die Alveolen vollkommen ausfüllen. Das Alveolarepithel ist selbst an denjenigen Stellen, wo die alveoläre Struktur im allgemeinen noch erhalten ist, nicht mehr aufzufinden. Es scheint in die Epithelioidzellenkonglomerate aufgegangen zu sein. Im Zentrum dieser intraalveolären Epithelioidzellenanhäufungen findet man sehr häufig Riesenzellen, welche zum Teil den Typus von Fremdkörperriesenzellen besitzen, zum Teil aber auch nach dem Typus der Langhansschen Riesenzellen gebaut sind. Neben diesen Epithelioid- und Riesenzellen finden sich, und zwar besonders reichlich in den peripheren Zonen der Knötchen Lymphocyten, während polynukleäre Leukocyten nur sehr selten anzutreffen sind. Die Kerne der Epithelioidzellen befinden sich im allgemeinen im Ruhezustand. Nur in ganz vereinzelten Exemplaren erkennt man karyokinetische Figuren. An keinem Knötchen liefsen sich regressive Veränderungen (Nekrose, Verkäsung) wahrnehmen.

Bei Anwendung der spezifischen Bacillenfärbung lassen sich gut erhaltene T.-B. nicht nachweisen, dagegen Trümmer von solchen, und zwar grofsenteils in Zellen eingeschlossen.

Milz, Leber und Nieren sind auch mikroskopisch ohne Veränderungen.

Der Abszefs an der Injektionsstelle in der Haut ist von einer Kapsel umgeben, welche aus jungen Spindelzellen zusammengesetzt ist, zwischen die Leukocyten (nicht Lymphocyten) gelagert sind. In dem Abszefs selbst finden sich vorwiegend Leukocyten, wenig Lymphocyten, ferner zahlreiche gut erhaltene und färbbare T.-B. Riesenzellen lassen sich hier nicht nachweisen.

Kaninchen 6. Injektion von 5 ccm (10 mg) der Bacillenemulsion intravenös und 2 ccm (4 mg) derselben subcutan.

Sektion 14 Tage nach der Injektion.

Der makroskopische Befund entsprach vollkommen dem Befund bei Kaninchen 8. Nur waren die Knötchen in den Lungen etwas kleiner und nicht so zahlreich wie im ersten Fall.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigen sich die Herde in den Lungen nicht mehr so gut abgrenzbar und umschrieben wie im vorigen Falle, sondern es verliert sich die Zellansammlung in den Alveolen in mehr diffuser Weise in die Umgebung. Riesenzellen lassen sich nicht auffinden. Aufserdem ist die Ausfüllung der Lungenalveolen mit zelligen Elementen lange nicht mehr so dicht wie in dem vorhergehenden Fall.

Bei Bacillenfärbung fanden sich hier, im Gegensatz zu Kaninchen 8, noch gut erhaltene T.-B., allerdings nur in geringer Zahl. Die meisten waren auch hier stark zerfallen und zum gröfsten Teil in Zellen eingeschlossen.

In der Milz, Leber und den Nieren zeigten sich auch mikroskopisch keine Veränderungen.

Der Abszefs an der subcutanen Injektionsstelle ist von einer Kapsel umgeben, welche schon mehr den Charakter eines fibrillären Bindegewebes aufweist als bei 8. In dem Abscefs finden sich ebenfalls vornehmlich Leukocyten und T.-B.

Kaninchen 9. Injektion von 5 ccm (10 mg) der Emulsion intravenös und 2 ccm (4 mg) derselben subcutan.

Sektion 17 Tage nach der Injektion.

Der makroskopische Befund war im wesentlichen derselbe wie bei Kaninchen 6, aufser dafs an den Lungen nur noch ganz wenige Knötchen zu sehen waren, die auch entschieden noch kleiner waren als im vorigen Fall.

Der mikroskopische Befund entsprach vollständig dem Befund bei Kaninchen 6. Von T.-B. waren in den Lungenknötchen nur noch Trümmer nachzuweisen.

Kaninchen 7. Injektion von 5 ccm (10 mg) der Emulsion intravenös und 2 ccm (4 mg) derselben subcutan.

Sektion 21 Tage nach der Injektion.

Bei der makroskopischen Untersuchung traten die Knötchen in den Lungen erst in 96proz. Alkohol deutlicher hervor. Sie waren etwa ebenso zahlreich, aber noch kleiner als bei Kaninchen 9.

Die andern Organe zeigten keine pathologischen Veränderungen.

Der Abszefs an der subcutanen Injektionsstelle war etwas kleiner als in den bisherigen Fällen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungen lassen sich nur unscharf begrenzte kleine Zellherdchen erkennen. Die Zellen liegen wiederum hauptsächlich in den Alveolen und tragen vorwiegend den Charakter von Epithelioidzellen. Aufserdem finden sich kleine und gröfsere Lymphocyten. Von T.-B. ist nichts mehr nachzuweisen.

In den Bronchien findet sich eine beträchtliche Desquamation der Epithelien; aufserdem ist das Lumen teilweise mit Sekret und ausgewanderten Leukocyten ausgefüllt.

Die anderen Organe zeigen mikroskopisch keine Veränderung.

Im Hautabszefs finden sich noch gut erhaltene und färbbare T.-B., daneben auch zahlreiche Trümmer von solchen; derselbe ist jetzt von einer straffen Kapsel aus Narbengewebe umschlossen.

Kaninchen 1. Injektion von 5 ccm (5 mg) der Emulsion intravenös und 2 ccm (2 mg) derselben subcutan.

Sektion 42 Tage nach der Injektion.

Bei der makroskopischen Untersuchung fanden sich in den Lungen nur noch vereinzelte, sehr kleine Knötchen. Die andern Organe waren ohne Befund. Der Hautabszefs fühlte sich ziemlich derb an.

Im mikroskopischen Bild besteht das Lungengewebe gröfstenteils

aus normalen Alveolen, nur vereinzelt zeigen sich noch Gruppen von Alveolen, die abgestofsene Alveolarepithelien enthalten oder eine solidere Anfüllung mit Epithelioidzellen erkennen lassen. T.-B. sind in diesen Herdchen auch nicht spurweise aufzufinden.

Leber, Milz und Nieren sind normal.

Im Hautabszefs, der von einer derben, bindegewebigen Kapsel umgeben ist, finden sich neben zerfallenen Leukocyten noch gut färbbare T.-B.

Kaninchen 2. Injektion von 5 ccm (5 mg) der Emulsion intravenös und 2 ccm (2 mg) derselben subcutan.

Sektion 49 Tage nach der Injektion.

Der Befund ist makroskopisch und mikroskopisch im wesentlichen der gleiche wie bei Kaninchen 1.

Beschreibung der Befunde bei den mit typus bovinus injizierten Versuchstieren.

Kaninchen 12. Injektion von 4 ccm (8 mg) der Emulsion intravenös.

Sektion 5 Tage nach der Injektion.

Beide Lungen sind übersät mit winzigen, weifsen Knötchen. Die Bronchial- und Mediastinaldrüsen sind nicht vergröfsert.

In der Leber finden sich zwei, etwa linsengrofse, glänzend weifse, verkalkte Knoten, die sich aus dem umgebenden Parenchym leicht ausschälen lassen (Psorospermienknoten).

Milz und Nieren zeigen keine pathologischen Veränderungen.

Mikroskopisch zeigen die Knötchen in den Lungen ein ähnliches Bild wie bei Kaninchen 8 der vorigen Serie. Ein Unterschied besteht jedoch darin, dafs die Knötchen kleiner sind und keine Riesenzellen enthalten.

T.-B. sind in fast allen Knötchen nachzuweisen, teils zwischen den Zellen liegend, teils in Zellen eingeschlossen, grofsenteils noch gut erhalten oder auch schon zerfallen.

Die anderen Organe zeigen keine Veränderungen.

Kaninchen 13. Injektion von 4 ccm (8 mg) der Emulsion intravenös.

Sektion 8 Tage nach der Injektion.

In den Lungen finden sich zahlreiche Knötchen, teils sehr klein, wie bei Kaninchen 12, teils etwas gröfser. Dieselben heben sich deutlich ab von ihrer Umgebung.

Der mikroskopische Bau der Knötchen ist derselbe wie im vorigen Fall. Es finden sich aber hier Zellkomplexe, die an Riesenzellen erinnern, bei denen die Kerne dicht zusammengelagert und die Grenzen der einzelnen Zellen gegeneinander schwer zu erkennen sind. (Ähnliche Bildungen fanden sich übrigens auch vereinzelt im vorigen Fall.)

T.-B. sind in den meisten Knötchen, frei oder in Zellen eingeschlossen, nachzuweisen.

Die andern Organe zeigen keine Veränderungen.

Kaninchen 15. Injektion von 4 ccm (8 mg) der Emulsion intravenös.

Sektion 14 Tage nach der Injektion.

In den Lungen finden sich weniger und kleinere Knötchen als bei Kaninchen 13.

Auch bei der mikroskopischen Untersuchung erkennt man, dafs die Affektion in den Lungen geringer ist als im vorhergehenden Fall. Es finden sich keine scharf umschriebenen Knötchen, sondern unregelmäfsig begrenzte zellige Infiltrate. Riesenzellen oder diesen ähnliche Zellkonglomerate fehlen. Dagegen lassen sich wie bei Kaninchen 13 leicht T.-B. nachweisen.

In der Leber finden sich kleinzellige Infiltrationen in der Umgebung der Gefäfse, aber keine Knötchen.

Milz und Nieren zeigen keine Veränderungen.

Kaninchen 14. Injektion von 4 ccm (8 mg) der Emulsion intravenös.

Sektion 21 Tage nach der Injektion.

In den Lungen finden sich sehr zahlreiche Knötchen, die teilweise konfluiert sind und dadurch die Gröfse eines Stecknadelkopfes erreichen.

Die Veränderungen sind hier viel stärker als bei Kaninchen 7 der vorigen Serie, das auch 21 Tage nach der Injektion getötet worden war.

Die mikroskopische Untersuchung der Lungen läfst aufserordentlich zahlreiche Knötchen erkennen, die im Zentrum aus Epithelioidzellen, in der Peripherie aus Lymphocyten zusammengesetzt sind und zum Teil Riesenzellen enthalten. Die an die Knötchen angrenzenden Alveolen sind vielfach komprimiert.

Von T.-B. lassen sich nur Trümmer nachweisen.

Die anderen Organe zeigen makroskopisch und mikroskopisch keine Veränderungen.

Kaninchen 5. Injektion von $2^1/_2$ ccm (5 mg) der Emulsion intravenös (V. ingularis).

Sektion 28 Tage nach der Injektion.

In den Lungen finden sich weniger zahlreiche Knötchen, als im vorigen Fall. Auch sind die Knötchen ziemlich klein.

Auch in der Leber sind vereinzelte Knötchen zu sehen.

Die Milz erscheint etwas vergröfsert.

Die Nieren zeigen keine Veränderungen.

Mikroskopisch bestehen die Knötchen in den Lungen aus Epithelioid- und Lymphzellen, mit einzelnen Riesenzellen. Von T.-B. kann man an einzelnen Stellen noch Trümmer erkennen, die in Zellen eingeschlossen sind.

Die an die Knötchen angrenzenden Alveolen sind vielfach ausgefüllt mit abgestofsenen Epithelien und mit Lymphzellen.

In der Leber finden sich zahlreiche Knötchen, die nur aus Lymphocyten zusammengesetzt sind und keine T.-B. nachweisen lassen.

Milz und Nieren zeigen keine Veränderungen.

Kaninchen 4. Injektion von 5 ccm (10 gm) der Emulsion intravenös.

Sektion 35 Tage nach der Injektion.

In den Lungen finden sich neben einzelnen stecknadelkopfgrofsen zahlreiche kleinere Knötchen von wesentlich der gleichen histologischen Zusammensetzung, wie im früheren Falle.

Die andern Organe zeigen keine Veränderungen.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungen ist zu erkennen, dafs die Knötchen nicht mehr so prall mit Zellen gefüllt sind, wie in den früheren Fällen des Versuchs. Verkäsung ist aber nicht eingetreten. Unter den Zellen, aus denen die Knötchen zusammengesetzt sind, überwiegen die Rundzellen.

Neben den Lungenveränderungen besteht eine Bronchitis und eine gewisse interstitielle Pneumonie, während die Zahl der normalen Alveolen offenbar stark gegen früher zugenommen hat; also ein Bild, ähnlich wie das bei Kaninchen 1 und 2 der vorigen Serie.

Von T.-B. sind nur noch spärliche Trümmer in den Knötchen nachzuweisen.

In der Leber finden sich an einzelnen Stellen Rundzellenanhäufungen wie im vorigen Fall. Nieren und Milz sind ohne Veränderungen.

Um festzustellen, ob lebende T.-B. vom typus humanus der von mir bei diesen Versuchen verwendeten Kultur tatsächlich nach intravenöser Injektion bei Kaninchen in den Lungen Knötchen mit Verkäsung verursachen, wurden noch 2 Tiere mit virulenten Bacillen behandelt.

Kaninchen 10. Es wurden hier 3 ccm (6 mg) der Emulsion intravenös und 1 ccm (2 mg) subcutan injiziert.

Das Tier starb spontan nach 18 Tagen.

An der subcutanen Injektionsstelle findet sich ein etwa 2 qcm grofser käsiger Abszefs, in dessen Umgebung die Lymphgefäfse injiziert, entzündet, sind. Die Axillardrüsen der gleichen Seite sind vergröfsert.

Beide Lungen sind übersät mit Knötchen von verschiedener Gröfse, die teilweise konfluiert sind.

Dieselben zeigen sich zusammengesetzt aus Epithelioid- und Lymphzellen und vereinzelten Riesenzellen. Viele Knötchen zeigen im Zentrum deutlich beginnende Verkäsung.

Kaninchen 11. Es waren 3 ccm (6 mg) der Emulsion intravenös und 1 ccm (2 mg) subcutan injiziert worden.

Die Sektion wurde 28 Tage nach der Injektion vorgenommen.

Das makroskopische und mikroskopische Bild der Lungen ist im Ganzen das gleiche wie bei Kaninchen 10, nur ist die Verkäsung jetzt sehr stark ausgesprochen.

T.-B. lassen sich in großer Zahl in beiden Fällen nachweisen, besonders in den verkästen Teilen der Knötchen.

Zusammenfassung und Schlufsfolgerungen.

Es liegen Untersuchungen vor von 12 mit abgetöteten Bacillen injizierten Tieren.

Die Sektion wurde vorgenommen nach 5 bezw. 8, 11, 14 (2 Tiere), 17, 21 (2 Tiere), 28, 35, 42, 49 Tagen.

Die intravenöse Injektion abgetöteter T.-B. hat keine generalisierte Knötchenbildung bei den Versuchstieren zur Folge gehabt. Auch Marasmus ist in keinem Falle eingetreten.

Die subcutane Injektion abgetöteter T.-B. bewirkte nur einen gewöhnlichen Abszefs an der Injektionsstelle.

Die nach intravenöser Injektion auftretenden anatomischen Veränderungen beschränkten sich auf die Lungen. Die bei 3 Tieren (15, 5, 4) gefundenen Rundzellenanhäufungen in der Leber liefsen sich nicht auf die Injektion der toten Bacillen beziehen.

In den in der Lunge entstandenen Knötchen trat weder bei Verwendung von menschlichen noch von bovinen Bacillen Verkäsung ein, obwohl die benutzten Bacillen im lebenden Zustand nachweislich die Fähigkeit, Verkäsung der Knötchen zu bewirken, besafsen. Die Knötchen bildeten sich mit der Zeit durch Resorption unter Hinterlassung einer Verdickung des interalveolären Bindegewebes zurück.

Die an der subcutanen Injektionsstelle gebildeten Abszesse heilten mit einer bindegewebigen Narbe ab.

Ein wesentlicher Unterschied in der Wirkung von abgetöteten Bacillen vom typus humanus einerseits und typus bovinus andrerseits bei intravenöser Injektion konnte nicht festgestellt werden.

Die Knötchenbildung schien ihren Höhepunkt in der Zeit vom 11-21. Tag nach der Injektion zu erreichen. Von da an wurden die Knötchen makroskopisch deutlich kleiner, mikroskopisch verloren sie mehr und mehr ihre scharfe Begrenzung und die früher prall mit Zellen vollgestopften Alveolen fingen an zu kollabieren. Vom 35. Tage an überwogen diese Rückbildungsvorgänge im mikroskopischen Bilde gegenüber den noch auf Entwicklungshöhe stehenden Knötchenbildungen, vom 42. Tag an waren bereits gröfsere früher erkrankte Gebiete in normales Lungengewebe zurückverwandelt. Eine vollständige restitutio ad integrum konnte wegen der Kürze der Zeit nicht festgestellt werden. Doch ist eine solche

durchaus wahrscheinlich nach dem Befund, den das nach 49 Tagen getötete Tier bietet.

Eine für T.-B. charakteristische Wirkung kommt nach obigen Versuchen den abgetöteten Bacillen nicht zu. Die nach intravenöser Injektion in den Lungen der Versuchstiere auftretenden Knötchen aus Riesen- und Epithelioidzellen und die nach subcutaner Injektion auftretenden Abszesse in der Haut finden sich in der gleichen histologischen Form auch nach Injektion von anderem organischem Material.

Eine befriedigende Erklärung für die Verschiedenheit der Ergebnisse, welche von den einzelnen Forschern nach Injektion von abgetöteten T.-B. erhalten worden sind, zu geben, ist nicht möglich. Die Ansichten mancher Forscher darüber sind oben erwähnt. Die mögliche Annahme, dafs das von der überwiegenden Mehrzahl der Experimentatoren festgestellte Ausbleiben der Verkäsung in den durch tote Bacillen hervorgerufenen Knötchen auf eine zu starke Alteration der Bacillensubstanz durch eine zu weit getriebene Erhitzung der Bacillensubstanz zurückzuführen sei, ist durch meine Versuche widerlegt: Trotz Anwendung der mildesten Form der Hitzeabtötung der Bacillen trat in den von diesen erzeugten Knötchen keine Verkäsung ein. Vielleicht handelt es sich in den in der Minorität befindlichen Fällen von Verkäsung um eine Nekrose der Knötchen infolge von embolischer Gefäfsverstopfung durch kleine Bacillenhaufen. Das Auftreten von Verkäsung in den Knötchen wäre dann abhängig von der Feinheit der Emulsion. Es ist dies wohl die wahrscheinlichste Erklärungsweise, da von den betreffenden Autoren ziemlich übereinstimmend angegeben wird, dafs der in Rede stehende Erfolg nur mit dickeren Emulsionen erhalten wurde. Doch könnte auch schon die grofse Menge der toten Bacillen an sich, ohne Vermittlung einer bacillären Gefäfsverstopfung, die Tuberkelnekrose bedingen, wenn wir nämlich annehmen wollen, dafs diese der Effekt einer in den T.-B. enthaltenen nekrotisierenden Substanz ist. Doch bedarf diese verbreitete Annahme noch der weiteren Prüfung.

Was den Marasmus bezw. den Tod der Tiere betrifft, so stehen wir auch da noch vor einer ungelösten Frage. Zweifellos treten auch diese Folgeerscheinungen nur ein bei Injektion sehr grofser Mengen von abgetöteten Bacillen, was es schwierig macht zu entscheiden, ob die erwähnten deletären Folgen der Injektion auf einer toxischen oder einer mechanischen Wirkung der injizierten Bacillen beruhen. Wenn auch die erstere Auffassung die vorherrschende ist, weil die Anwesenheit von toxischen Stoffen in den T.-B. eine nicht wohl anzuzweifelnde Tatsache ist, so mufs doch berücksichtigt werden, dafs die Verstopfung einer sehr grofsen Zahl von kleinen Blutgefäfsen, insbesondere die der Lungen, mit den toten Bacillen und die daraus hervorgehende massenhafte Knötchenbildung in

den Lungen durch mangelhafte Befriedigung des Sauerstoffbedürfnisses des Organismus eine schwere Schädigung desselben herbeiführen könnte.

Zum Schlusse erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. von Baumgarten für die Überlassung des Themas und die mannigfachen Anregungen bei der Ausarbeitung desselben meinen ergebensten Dank auszusprechen. Auch Herrn Privatdozent Dr. Dibbelt bin ich für seine liebenswürdige Unterstützung bei den Untersuchungen zu grofsem Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Maffucci: Über die Wirkung der reinen, sterilen Kulturen des Tuberkelbacillus (Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1890, p. 825).
2. Kostjurine et Kransky: Archives de médecine expér. 1891, t. III, p. 296.
3. Koch: Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose (Deutsche Medizinische Wochenschrift 1891, p. 101).
4. Wyssokowicz: Mitteilungen aus Dr. Brehmers Heilanstalt. Neue Folge 1890.
5. Prudden and Hodenpyl: Studies of the action of dead Bacteria in the living body, und: A study of experimental pneumonitis in the rabbit induced by the intratracheal injection of dead tubercle-bacilli (New York med. Journal, June 6 and 20, 1891. Dec. 5, 1891).
6. Straus et Gamaleia: Contribution à l'étude du poison tuberculeux (Archives de médecine expér. 1891, p. 705) und: De la virulence des bacilles tuberculeux morts (Études expér. et cliniques sur la tuberculose 1892, t. III).
7. Grancher et Ledoux-Lebard: Action de la chaleur sur la fertilité et la virulence du bacille tuberculeux (Archives de médecine expér. 1892, p. 1).
8. Fokker: De werking van doode tuberkelbacillen (Nederlandisch Tydschrift voor Geneeskunde 1892).
9. Vissmann: Wirkung toter Tuberkelbacillen und des Tuberkulins auf den tierischen Organismus (Virchows Archiv 1892, Bd. CXXIX, p. 163).
10. Abel: Über die Wirkungen von abgetöteten Tuberkelbacillen auf die Lungen von Kaninchen bei Injektion in die Trachea (Deutsche Medizinische Wochenschrift 1892, p. 482).
11. Kostenitsch: De l'évolution de la tuberculose provoquée chez les lapins par les bacilles morts et de son traitement par la tuberculine (Archives de médecine expér. 1893, p. 1).
12. Masur: Zur Kenntnis der Wirkung toter Tuberkelbacillen (Zieglers Beiträge 1894, Bd. XVI, p. 256).
13. Babes und Proca: Untersuchungen über die Wirkung der Tuberkelbacillen und über gegenwirkende Substanzen (Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. XXIII, p. 331).
14. Auché et Hobbs: Action de la tuberculose morte, injectée dans la cavité péritonéale des grenouilles (Compt. rend. de la soc. de biol. 1897, p. 929).
15. Kelber: Über die Wirkung toter Tuberkelbacillen (Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen Bd. II, p. 378).
16. Baumgarten: Zusatz zur Arbeit Kelbers.

17. Rosa: Sopra gli effetti nei conigli delle iniezioni endovenose di masse caseose sterilizzate (Centralbl. f. Bakter. Bd. XXII, p. 433).
18. Sternberg: Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung toter Tuberkelbacillen (Centralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1902, p. 753).
19. Engelhardt: Histologische Veränderungen nach Einspritzung abgetöteter Tuberkelbacillen (Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. IXL, p. 244).
20. Krompecher: Bemerkungen zu dem Aufsatz des Herrn Sternberg (s. o.) und zu der Arbeit von Herrn Engelhardt (s. o.) (Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anat. 1902, p. 887).
21. Siegenbeek van Heukelom: Experimenteele Onderzoekingen met doode Tuberkelbacillen. Dissertation, Leiden 1905.
22. Daels: Zur Kenntnis der cutanen Impfpapel bei der Tuberkulosediagnose nach v. Pirquet (Medizinische Klinik 1908, p. 58).
23. Noesske: Zur Kenntnis der Wirkung abgetöteter Tuberkelbacillen im menschlichen Körper (Medizinische Klinik 1908, p. 587).
24. Schrumpf: Über die durch abgetötete Tuberkelbacillen beim Menschen und beim Tier hervorgerufene „Pseudotuberkulose“ (Centralbl. f. Bakter. Bd. LIV. p. 216).
25. Marmorek: Resorption toter Tuberkelbacillen (Berliner klin. Wochenschr. 1906, p. 1179).

Lebenslauf.

Bernhard Klett wurde geboren am 14. Dezember 1888 in Stuttgart als Sohn des Dr. phil. Theodor Klett, damals Professor am Eberhard-Ludwigsgymnasium, und seiner Gemahlin Marie, geborene Landerer. Er besuchte vom Herbst 1894 bis Sommer 1906 die Elementarschule und das Gymnasium in Cannstatt, wohin sein Vater 1891 versetzt worden war. Herbst 1906 bezog er die Hochschule Tübingen zum Studium der Medizin. Sommer 1907 genügte er seiner Militärpflicht beim 10. württembergischen Infanterieregiment No. 180 in Tübingen. Februar 1909 machte er dort das Physikum, studierte dann 2 Semester in Berlin, 1 in München und die letzten 2 Semester in Tübingen, wo er Herbst 1911 das medizinische Staatsexamen bestand. Vom 1. Januar 1912 bis 31. März 1912 war er Medizinalpraktikant am pathologischen Institut zu Tübingen, von da ab ist er als Medizinalpraktikant an der medizinischen Universitätsklinik in Heidelberg tätig.